

JULKAISTU NUMEROSSA 3-4/2017
BIOLOGISET LÄÄKKEET

Pikavaikutteinen biosimilaari-insuliini Insulin lispro Sanofi

Eeva Sofia Leinonen, Sirkku Saarela / Kirjoitettu 9.11.2017 / Julkaistu 8.1.2018



Insulin lispro Sanofi 100 yksikköä/ml injektioneste, liuos injektiopullossa, sylinteriampullissa tai esitäytetyssä kynässä (SoloStar), Sanofi-Aventis groupe.

Insulin lispro Sanofi on lisproinsuliinia sisältävä biosimilaarilääke, jonka viitevalmiste on

Humalog. Viitevalmisteensa tavoin Insulin lispro Sanofi on tarkoitettu normaalin glukoositasapainon ylläpitämiseen insuliinihoitoisessa aikuisten ja lasten diabetes mellituksessa sekä tuoreen diabeteksen tasapainotuksessa.

Diabetesta sairastaa yli puoli miljoonaa suomalaista, ja sen ennustetaan yleistyvän edelleen voimakkaasti. Diabetes aiheuttaa meillä noin 15 % terveydenhuollon kokonaiskustannuksista, joista lääkkeiden osuus on neljännes. Vuonna 2016 Kelan tilastojen mukaan insuliinihoidon kokonaiskustannukset olivat 102 miljoonaa euroa, ja korvauksia maksettiin 123 231 potilaalle. Sokeritasapainoa korjaavalla lääkityksellä estetään lisäsairauksia, jotka lyhentävät elinikää ja aiheuttavat lisäkustannuksia, mutta toisaalta lääkekustannusten kasvu kolkuttelee kansantalouden kestävyys rajaa.

Biosimilaari-insuliinien käyttöönotto mahdollistaa biologisten lääkkeiden välisen hintakilpailun. Tällöin on mahdollista hillitä lääkekustannuksia heikentämättä yksilöllisen hoidon laatua. Sosiaali- ja terveysministeriön asetus lääkkeen määräämisestä säätää: "Jos biologiselle lääkkeelle on saatavilla biosimilaareja, tulee lääkkeen määrääjän ensisijaisesti valita näistä vertailukelpoisista ja vaihtoehtoisista valmisteista hinnaltaan edullisin. Toisin toimiessaan lääkärin tulee perustella valintansa lääketieteellisesti ja merkitä perustelu potilasasiakirjoihin." Suomessa on jo kaupan pitkävaikutteinen glargininsuliinin biosimilaari (Abasaglar). Insulin lispro Sanofi on ensimmäinen EU:ssa myyntiluvan saanut pikavaikutteinen biosimilaari-insuliini.

Insulin lispro Sanofi on rekombinantti-DNA-teknologialla non-patogeenisessa *Escherichia coli* -laboratoriokannassa valmistettu pikavaikutteinen insuliinijohdos (analogi-insuliini). Lisproinsuliinimolekyylin B-ketjussa lysiini- ja proliiniaminohappojen paikat on vaihdettu keskenään. Rakennemuutoksen seurauksena lispromolekyylit tarttuvat toisiinsa heikommin kuin ihmisinsuliinimolekyylit. Suonensisäisenä infuusiona lisproinsuliinin vaikutus ei kuitenkaan poikkea ihmisinsuliinista. Ihonalaisen injektion jälkeen lisproinsuliini imeytyy sen sijaan nopeammin ja sen vaikutusaika on lyhyempi.

Lisproinsuliini saavuttaa huippupitoisuuden veressä 30-70 minuuttia ihonalaisen injektion jälkeen. Potilaasta riippuen vaikutus kestää kolmesta viiteen tuntiin. Myös yksittäisellä potilaalla vaikutusaika voi vaihdella riippuen annoksesta, pistoskohdasta, verenkierrosta, lämpötilasta ja fyysisestä aktiivisuudesta. Lisproinsuliinia voidaan antaa ihon alle myös insuliinipumpulla.

Biosimilaari lisproinsuliinin kehitys

Insulin lispro Sanofi on tieto- ja patenttisuojansa menettäneen biologisen alkuperäislääkkeen Humalogin uusi versio. Myyntilupaprosessin aikana osoitettiin, että biosimilaari lisproinsuliini on yhtä tehokas, turvallinen ja laadukas kuin sen viitevalmiste Humalog.

Päähuomio biosimilaarivalmisteen myyntiluvan arviossa on molekyylien samankaltaisuuden osoittaminen sekä fysikokemiallisilla testeillä että biologisilla aktiivisuusmittauksilla. Proteiinien aminohapposekvenssit ja molekyyli­massat ovat identtisiä. Spektrometrillä tutkimuksilla varmistettiin proteiinien kaksi- ja kolmiulotteisen rakenteen identtisyys. Sekä Insulin lispro Sanofi että sen viitevalmiste Humalog ovat pääasiassa heksameerisiä molekyy­lejä.

Insulin lispro Sanofin laatu ja kesto­aika täyttävät samat vaatimukset kuin sen viitevalmiste. Valmisteiden säilyvyyden aikainen hajoaminen oli tutkimuksissa samanlaista eikä biosimilaarivalmistee­lle esiintynyt uusia hajoamistuotteita.

Vertailevat farmakologiset in vitro -toiminnallisuustutkimukset ovat herkkiä menetelmiä todentamaan biosimilaarivalmisteen ja sen viitevalmisteen välistä samankaltaisuutta. Insulin lispro Sanofin ja Humalogin samankaltaisuus todennettiin vertaamalla tuotteiden sitoutumista insuliini-reseptoreihin, siitä seurannutta reseptoreiden aktivoitumista sekä biologista aktiivisuutta. Lisäksi eläintutkimukset osoittivat Insulin lispro Sanofin ja Humalogin toksikologisen sekä toksikokineettisen samankaltaisuuden.

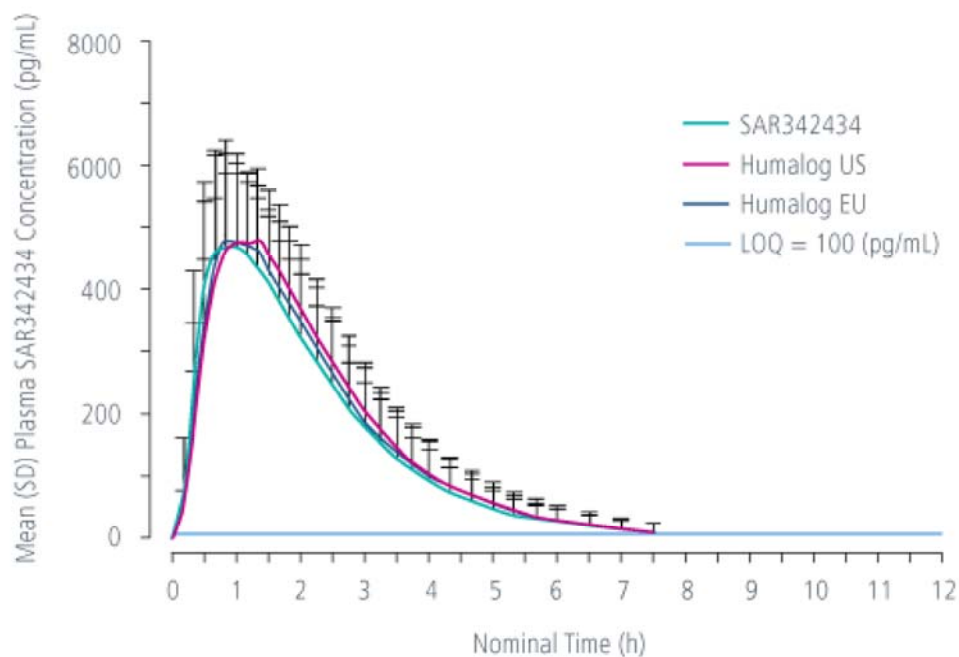
Clamp-tutkimuksella määritettiin valmisteiden samankaltaisuus

Biosimilaari-insuliineille tehtävät kliiniset vertailututkimukset riittävät varmistamaan niiden immunogeenisyyden ja turvallisuuden vertailukelpoisuuden viitevalmisteen kanssa, mutta ne eivät ole riittävän tarkkoja insuliinin verensokeria alentavan tehon vertaamiseen. Tästä syystä biosimilaari-insuliinin farmakokinetiikka ja -dynamiikka ihmisessä osoitetaan viitevalmisteen kaltaiseksi niin sanotulla euglykeemisellä clamp-tutkimuksella. Clamp-tutkimuksessa plasman insuliinipitoisuus nostetaan esimerkiksi ihonalaisella insuliinipistoksella ja veren glukoosipitoisuus ”lukitaan” (”clamped”) ennalta määrätylle tasolle säätämällä jatkuvaa glukoosi-infuusiota verensokerin mukaan. Plasman insuliinipitoisuuden ja glukoosin infuusionopeuden (glucose infusion rate, GIR, mg/kg/min) avulla voidaan arvioida valmisteen aika-pitoisuus- ja aika-vaikutusprofiilia. Mitä voimakkaammin pistetty insuliini laskee verensokeria, sitä nopeammin glukoosia täytyy tiputtaa verenglukoosin pitämiseksi vakiotasolla.

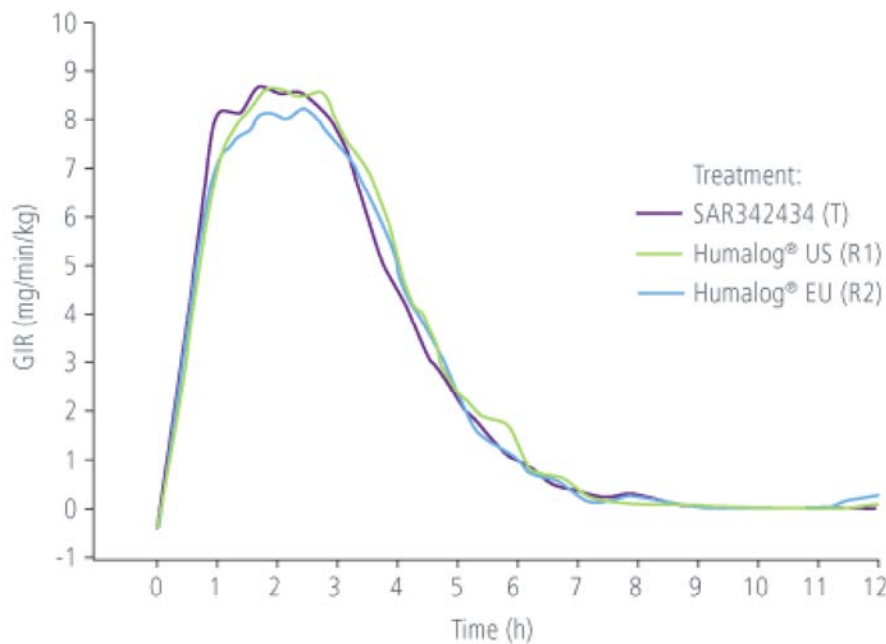
Clamp-tutkimuksella määritettiin Insulin lispro Sanofin, EU:ssa hyväksytyn Humalog-valmisteen ja USA:ssa hyväksytyn Humalog-valmisteen farmakokineettisen ja -dynaamisen profiilin keskinäinen samankaltaisuus. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu kolmihaarainen ristikkäistutkimus ja se suoritettiin yhdessä keskuksessa 29:lle tyy­pin 1 diabetespotilaalle paastotilanteessa. Kutakin kolmesta lääkkeestä annettiin yksi annos 0,3 yks/painokg ristikkäin kolmessa hoitojaksossa. Plasmanäytteitä lisproinsuliinipitoisuuden mää­ritykseen kerättiin 12 tuntiin saakka annostelun jälkeen.

Valmisteiden farmakokinetiikka oli hyvin samankaltainen (**kuvio 1**). Myös Insulin lispro Sanofin verensokeria alentavaa vaikutusta kuvaava keskimääräinen glukoosin infuusionopeus oli vuorokauden pituisessa clamp-tutkimuksessa vertailukelpoinen Humalog-valmisteiden kanssa (**kuvio 2**).

Kuvio 1. Insulin lispro Sanofi (SAR342434)-, Humalog (USA)- ja Humalog (EU)-valmisteiden keskimääräinen (+SD) plasmapitoisuus vs. aika.



Kuvio 2. Keskimääräinen Insulin lispro Sanofi (SAR342434)-, Humalog (USA)- ja Humalog (EU) -valmisteiden glukoosi-infuusionopeus (glucose infusion rate, GIR)



Kliiniset teho- ja turvallisuustutkimukset

Insulin lispro Sanofi -valmistetta verrattiin Humalogiin kahdessa monikansallisessa, avoimessa ja satunnaistetussa faasin 3 vertailututkimuksessa. EFC12619-tutkimus toteutettiin tyypin 1 diabetesta (T1D) sairastavilla ja EFC13403-tutkimus tyypin 2 diabetesta (T2D) sairastavilla potilailla. Molemmat tutkimukset olivat 26 viikon vertailututkimuksia. Lisäksi EFC12619-tutkimuksessa oli 26 viikon pituinen jatkotutkimus. Tutkimuksiin satunnaistettiin yhteensä 1 012 potilasta kaikkiaan 15 eri maasta ja eri maanosista.

Molemmissa tutkimuksissa pakollinen perusinsuliini oli glargininsuliini. Vertailuvalmiste oli maantieteellisestä alueesta riippuen Humalog EU tai Humalog US, joiden keskinäinen vastaavuus oli osoitettu clamp-tutkimuksessa. Erilaisten insuliinikynien vuoksi tutkimukset olivat avoimia: tutkittavat ja tutkijat tiesivät käytetyn valmisteiden. Keskuslaboratoriot, joissa glykosyloitunut hemoglobiini (HbA1c) ja paastoglukoosi sekä insuliinivasta-aineet määritettiin, oli kuitenkin sokkoutettu hoidolle.

EFC12619-tutkimus tehtiin kahdeksassa maassa monipistoshoidoille T1D-potilaille.

Satunnaistetuista 507 potilaasta 480 jatkoi tutkimuksen loppuun. HbA1c-arvo muuttui lähtötasolta viikkoon 26 mennessä Insulin lispro Sanofi -ryhmässä keskimäärin -0,44 prosenttiyksikköä ja Humalogilla -0,46 prosenttiyksikköä. HbA1c-tavoitteen <7 % saavutti Insulin lispro Sanofi -haarassa 22,5 % ja Humalog-haarassa 21,7 % potilaista. Omaseurannalla määritetty seitsemän mittauspisteen päivittäinen glukoosikäyrä ja aterianjälkeiset verensokerinousut eivät poikenneet toisistaan.

merkitsevästi lukuun ottamatta glukoosin paastoarvoa aamulla, joka oli 6 kuukauden kohdalla korkeampi Insulin lispro Sanofi -ryhmässä. Laboratoriossa mitatut paastoglukoosiarvot olivat kuitenkin samaa tasoa, eikä 12 kuukauden kohdalla eroa omaseurantakäyriksikään enää havaittu.

EFC13403-tutkimukseen satunnaistettiin 507 T2D-potilasta, joista 463 jatkoi tutkimuksen loppuun asti. HbA1c muuttui 26 viikon aikana Insulin lispro Sanofi -haarassa keskimäärin 0,93 ja Humalog-ryhmässä 0,88 prosenttiyksikköä. Tavoitetasolle HbA1c <7 % pääsi 42,3 % Insulin lispro Sanofi -ryhmästä ja 40,5 % Humalog-ryhmästä. Tasolle 6,5 % pääsi vastaavasti 27,3 % ja 24,2 % potilaista. Merkitseviä eroja ei havaittu myöskään paastoglukoosiarvoissa eikä verensokerin vuorokausiseurannassa.

Painon ja insuliiniannosten muutoksissa ei todettu valmisteiden kesken merkitseviä eroja kummassakaan tutkimuksessa. Insulin lispro Sanofi -ryhmässä puolella potilaista oli ollut käytössä Humalog, eikä tässä Humalogista biosimilaariin vaihtaneessa alaryhmässä havaittu eroa verrattuna muihin.

Tulosten perusteella Insulin lispro Sanofi on vertailukelpoinen (non-inferior) verrattuna Humalog-valmisteeseen ja Humalog käänteisesti vertailukelpoinen Insulin lispro Sanofin kanssa.

Haittavaikutukset tutkimus- ja viitevalmisteen välillä

T1D-potilailla ei havaittu eroja tutkimus- ja viitevalmisteen välillä haittatapahtumissa, vakavissa haittatapahtumissa eikä haitoista johtuneissa lääkkeen lopetuksissa.

T2D-potilailla oli hiukan enemmän hoitoon liittyneiksi arvioituja haittatapahtumia Insulin lispro Sanofilla kuin Humalogilla. Glukoositasapaino oli ryhmissä samanlainen eikä selitä eroa. Satunnaisvaihtelusta selittyvä ero johtui muutamasta infektiosta, erityisesti nenänielutulehduksista.

Pistopaikkareaktioita esiintyi molemmissa tutkimuksissa hyvin vähän, alle viidellä potilaalla tutkimushaaraa kohti, ja lieviä tai kohtalaisia allergiaoireita esiintyi 9-13 potilaalla tutkimushaaraa kohti ilman valmisteiden välisiä eroja.

Vaikeita hypoglykemioita (tarvittiin toisen henkilön apua) oli kummassakin tutkimuksessa vain Humalog-ryhmässä kahdella potilaalla (0,8 %). Tämän lisäksi ketoasidoosi todettiin Humalog-haarassa kahdella potilaalla tutkimuksessa EFC12619 ja yhdellä potilaalla tutkimuksessa EFC13403. Faasin 3 tutkimuksien aikana yhteensä neljä potilasta kuoli, eivätkä kuolemat liittyneet tutkimuslääkkeisiin.

Insuliinipumppukäytön turvallisuudesta tehtiin 27 potilaan tutkimus Yhdysvalloissa. Potilaille annosteltiin jatkuvana ihonalaisena infuusiona insuliinipumpulla joko Insulin lispro Sanofia tai Humalogia kahdella ristikkäisellä neljän viikon pituisella tutkimusjaksolla. Ensisijainen

päätetapahtuma oli infuusiolaitteiston tukos, jota ilmeni Insulin lispro Sanofi -ryhmässä 24 prosentilla ja Humalog-ryhmässä 15 prosentilla. Ero johtui vain kahdesta potilaasta, joten se katsottiin kliinisesti merkityksettömäksi. Pistopaikkareaktioita oli koko tutkimusohjelmassa vain muutamalla potilaalla, ja ne olivat lieviä tai kohtalaisia. Yksi potilas Humalog-haarassa kuoli hypoglykemiaan tahattoman yliannoksen vuoksi.

Insuliinivasta-aineita oli tutkimusten lähtötilanteessa puolella T1D-potilaista ja neljänneksellä T2D-potilaista. Vasta-ainetitterin suurentuminen ja uusien vasta-aineiden ilmaantuminen oli T1D-potilailla samansuuruista kummallakin lisproinsuliinilla. T2D-potilailla biosimilaarin aikana ilmaantui hiukan enemmän vasta-aineita (noin 19 %:lle Insulin lispro Sanofi -ryhmässä ja 15 %:lle Humalog-ryhmässä), mutta vasta-aineiden titterit olivat kaikkiaan matalia eivätkä heikentäneet insuliinin tehoa tai turvallisuutta kummassakaan diabetestyyppissä.

Vaihtoja on odotettavissa

Insulin lispro Sanofi ja Humalog osoitettiin biosimilaareiksi clamp-tutkimuksella. Lisäksi valmisteiden kliininen teho, turvallisuus ja immunogeenisyys olivat vertailukelpoiset sekä T1D- että T2D-potilaille tehdyissä faasin 3 tutkimuksissa. Varsinaista vaihtotutkimusta ei tehty, mutta faasin 3 tutkimuksissa tulokset olivat samanlaiset myös potilailla, jotka vaihtoivat tutkimuksen alkaessa aiemman Humalog-insuliininsa Insulin lispro Sanofi -valmisteseen.

Valmisteiden väliselle vaihdolle ei siis ole lääketieteellistä estettä, ja päivitetyn lääkkeenmäärämisasetuksen perusteella vaihtoja pitäisi olla odotettavissa runsaasti. Pistosohjauksessa on kuitenkin muistettava, että eri insuliinivalmisteiden pistosvälineet poikkeavat toisistaan ja uuden kynän ohjaus on olennainen osa vaihtoa. Valmisteet eivät ole apteekissa vaihtokelpoisia, vaan vaihdot tehdään lääkärin valvonnassa.



Eeva Sofia Leinonen

LT, sisätautien erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea



Sirkku Saarela

FT, Proviisori
Erikoistutkija, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

Biosimilaarien käyttöönottoa voidaan edistää erilaisin keinoin

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/3-4_2017/vain-verkossa/biosimilaarien-kayttoonottoa-voidaan-edistaa-erilaisin-keinoin)

Biosimilaarivalmisteet – varteenotettava vaihtoehto

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/biologiset-laakkeet/biosimilaarivalmisteet-varteenotettava-vaihtoehto)

Fimea tarjoaa luotettavaa tietoa biosimilaareista

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/biologiset-laakkeet/fimea-tarjoaa-luotettavaa-tietoa-biosimilaareista)

Biosimilaarit ovat vaihtokelpoisia – pallo on nyt lääkkeen määrääjillä

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/2_2017/biologiset-laakkeet/biosimilaarit-ovat-vaihtokelpoisia-pallo-on-nyt-laakkeen-maaraajilla)

KIRJALLISUUTTA

Tilastotietokanta Kelasto. (www.kela.fi/kelasto)

Jarvala T, ym. **Diabeteksen kustannukset Suomessa 1998–2007.** DEHKO ja Suomen Diabetesliitto 2010.

Kurki P, ym. **Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective** BioDrugs. 2017 31(2):83–91.

Sosiaali- ja terveysministeriön asetus lääkkeen määräämisestä annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen muuttamisesta 1459/2016. (<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2016/20161459>)

HYVÄ TIETÄÄ

- Insulin lispro Sanofi -lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 19.7.2017.
- Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.
- Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.